Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DER HÄMORRHAGISCHE SCHOCK BEIM GÖTTINGER MINIATURSCHWEIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von
Michael Schulze
aus
Bielstein

1979

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DER HÄMORRHAGISCHE SCHOCK BEIM GÖTTINGER MINIATURSCHWEIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von
Michael Schulze
aus
Bielstein

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. Junger
(Prof. Dr. R. Schorer)

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Literaturübersicht 2

Methodik

- Versuchstiere 6
- Versuchsablauf 6
- Geräte 9
- Laborbestimmungen 1o
- Statistik 11

Ergebnisse

- Allgemeines Verhalten der Tiere 12
- Urinausscheidung 13
- Körpertemperatur 13
- Herzzeitvolumen 13
- Herzfrequenz 14
- Mittlerer Arterieller Druck 14
- Mittlerer Pulmonalis Druck 14
- Herzschlagvolumen 14
- Gesamter peripherer Kreislaufwiderstand 14
- Hämoglobin und Hämatokrit 17
- Serumelektrolyte 17
- Laktat 17
- Blutgasanalyse und Säure - Basen - Status 19

Diskussion 22

Zusammenfassung 25

Literaturverzeichnis 26

Einleitung

Für die in unserer Zeit notwendigen Grundlagenforschungen in der Humanmedizin hat sich das Schwein durch seine Ähnlichkeit in der Anatomie, Physiologie und Pathologie als ausgezeichnetes Versuchsobjekt herausgestellt und bewährt.

Mit dem Göttinger Miniaturschwein fand sich ein Laboratoriumstier, das auf Grund seiner Größe eine mögliche Transformierung der erhobenen Befunde auf den Menschen zuläßt.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten der wachen Miniaturschweine auf einen irreversiblen hämorrhagischen Schock untersucht. Besondere Beachtung fanden die Herz - Kreislauffunktion, die Blutgasanalyse, der Säure - Basenhaushalt, die Serumelektrolyte und der Laktatstoffwechsel.

Diese Experimente sollten ein praktikables Schockmodell beim Göttinger Miniaturschwein erstellen, das als Grundlage für die tierexperimentelle Anwendung einer stromafreien Hämoglobinlösung nach hämorrhagischem Schock[x] verwendet werden kann.

[x]Inauguraldissertation Maria Göbel-Schlatholt und Hannelore Wefers

Literaturübersicht

Die Schocksyndrome resultieren aus einer Diskrepanz zwischen dem vermehrten physiologischen Bedarf und der funktionellen Reaktionsbreite des Organismus.
Die zunächst empirisch gewonnenen Aussagen - über den hämorrhagischen Schock im speziellen - wurden in den vierziger Jahren durch experimentelle Untersuchungen von WIGGERS an verschiedenen Laboratoriumstieren systematisch erforscht. Dabei zeigte sich, daß diese Experimente zum Teil nur durch Ausschaltung von spezieseigenen Regulationsmechanismen (z.B. die Milzexstirpation beim Hund) durchgeführt werden konnten (33). Andererseits sind die Modellversuche an kleinen Nagern (1o) nur mit größten Einschränkungen zur Transformation auf die humanen Bedingungen geeignet (14). Das Schwein - bis ins späte Mittelalter nur für anatomische Studien herangezogen - ist ein ideales Versuchsobjekt (6), es fand allerdings wegen seiner Größe und hohen Narkosemortalität kaum Eingang in die Forschung.

Seit der Züchtung von Miniaturschweinen (11,14) hat sich diese Situation auf Grund der guten Haltungseigenschaften und der Laboratoriumstauglichkeit verändert. Es wird in fast allen Gebieten der experimentellen Medizin eingesetzt, z.B. in der Arzneimitteltestung, der Kardiochirurgie, bei Endoprothesenimplantationen, in der Arteriosklerose-, Stressulcera- und Verhaltensforschung. Für das Miniaturschwein existieren bisher nur wenige - für die Schockforschung unzureichende - Grundlagenuntersuchungen; die Kenntnisse resultieren meistens aus Bezugs- oder Ausgangswerten für spezielle Experimente.

Autoren	3	4	9	13	14	17	19	2o	23	29	32
HZV				3,4				4,8			3,1
HF	99		122	1o9				116	1o9	12o	1o8
MAD	97		1o8	75				115		92	72
MPD								24		14,3	
SV				29,1							29
R ges.			343o	1765							1858
S O_2											86,9
p O_2		8o,4	12o						41,2+		128
p CO_2		39,7	38						46 +		35
p H		7,45	7,43						7,4o+		7,49
St.Bic.			23,5								25,2
Hb					16,8					11,2	
Hk										35,1	27,1
Na							135,9				
K			4,4				3,5				
Cl							99,5				
Laktat			1,53			1,74			1,47		
Temp.rect.					39,1		38,o		39,1		
Atemfreq.	3o				35	25			46		
Urinmenge				84	25		38				33
Narkose	wach	wach	ITN	ITN spont.	wach	wach	ITN	spont.	wach +venös	ITN	ITN

Tabelle 1 Kreislauf- und Laborwerte aus der Literatur

Bei der Narkotikatestung wurden neben der Mortalitätsrate während der Narkose (4,17) deren Dauer, Tiefe und Steuerbarkeit beurteilt (4,17,22,31) und einige Herz-Kreislaufparamter und laborchemische Daten (3,4,5,23) bestimmt. Die Arteriosklerose- (8) und Stressulceraforschung (15,25) brachten Erkenntnise über verschiedene Hormonspiegel und den Glucose- und Lipoidstoffwechsel (7,9). Bei der Blutersatzforschung wurden dem Schwein bei Normovolämie (1,13,19,29) und im Schock (32) Hämoglobinlösung, Albumine und Plasmaexpander infundiert und deren Wirkung auf die Kreislauf- und Nierenfunktion untersucht.
Der experimentelle hämorrhagische Schock beim Miniaturschwein wurde mit unterschiedlichen Richtgrößen und Versuchsanordnungen induziert, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt werden.

Autoren	7	9	15	21	25	32
Richtgröße	auf 7o% d. errechn. Blutvolumens	MAD 3o mmHg	MAD 4o-5o mmHg	MAD 4o mmHg	MAD 4o mmHg	MAD 3o-35 mmHg
Entblutung	venös	arteriell	arteriell	arteriell	arteriell	arteriell
Dauer der Entblutung	3o-8o min.	1o min.	3o-4o min.	-	-	-
Schockdauer	9o min.	6o min.	21o min.	18o min.	18o min.	15o min.
Narkose	keine	ITN IPPBa	ITN	ITN IPPBa	ITN IPPBa	ITN spontan
Überlebensrate	1oo %	1oo %	77 %	92 %	89 %	1oo %

Tabelle 2 verschiedene Schockmodelle beim Miniaturschwein

Die Zusammenstellung läßt erkennen, daß bei diesen Versuchsanordnungen keine einheitliche Tendenz und sichere Irreversibilität des hämorrhagischen Schocks erreicht wird, besonders wenn man das Postulat von MESSMER (Überlebensrate ca. 5o %) berücksichtigt. SHOEMAKER zeigte mit seinen Untersuchungen, daß das Herzzeitvolumen die zentrale Größe im hämorrhagischen Schock ist, die eine weitgehend objektive Beurteilung der Kreislaufsituation zuläßt.

Methodik

Versuchstiere

Die Versuchstiere, zehn weibliche Miniaturschweine und ein kastrierter Eber, stammten aus dem Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen (Domäne Relliehausen), waren vier bis sechs Monate alt und hatten ein durchschnittliches Gewicht von 31 kg. (14,6 bis 42 kg)

Versuchsablauf

Die Miniaturschweine blieben bis zum Versuchstag bei üblicher Ernährung im Gemeinschaftsstall.[x1]
Ein augenscheinlich gesundes Tier wurde ausgewählt und am Versuchstag nüchtern gehalten.
Nach einer intramuskulären Injektion von o,5 mg Atropin, ca. 1 mg/kg KG Azaperon (Stresnil [R]) und ca. 1o mg/kg KG Ketamine (Ketanest [R]) in der Mischspritze legte sich das Tier nach 1o - 15 Minuten träge auf die Seite, so daß es gewogen werden konnte. Danach wurde das Schwein in Rückenlage in einem krippeförmigen Holzgestell auf dem Operationstisch festgebunden und die Extremitäten ausgestreckt fixiert.

Ein Puls - und EKG - Monitor überwachte die Herzaktion.
Die Freilegung der peripheren Gefäße erfolgte in typischer Weise nach Infiltration des Gewebes mit einer 1 %igen Mepivacain (Scandicain [R]) - Lösung.
Als erstes wurde über die freigelegte vena cephalica ein weitlumiger PVC - Katheter in die vena cava superior vorgeschoben. Dieser Katheter diente der Injektion von Narkosemitteln und von Kältelösung zur Herzzeitvolumenbestimmung.

Über die vena cephalica der anderen Seite gelang es ohne Schwierigkeit, einen Swan - Ganz - Einschwemmkatheter unter

---

[x1] Dank an Herrn W. Bramberger und seinen Mitarbeitern im Versuchstierstall der Chirurgischen Universitätsklinik.

Druckkurvenkontrolle durch den rechten Vorhof in die Arteria pulmonalis zulegen.

In die Arteria femoralis auf der einen Seite wurde ein PVC - Katheter zur Blutentnahme, Druckmessung und Entblutung eingeführt, in die Arterie der anderen Seite eine Thermistorsonde so weit vorgeschoben, daß deren Spitze im Aortenbogen zu liegen kam. Die Kontrolle der korrekten Katheter - und Sondenlage erfolgte am Versuchsende durch Sektion.

Eine Druckinfusion von 2 - 5 Tropfen/min einer Halbelektrolyt (Tutofusin B ^{R}) - Lösung mit Heparin (Liquemin ^{R}) - Zusatz (5ooo USPE / 5oo ml) hielt die Gefäßkatheter offen.
Anschließend wurde ein Ballonkatheter (Ch. 8 - 1o) nach der von KONOLD (16) beschriebenen Methode in die Harnblase eingeführt und eine rektale Temperatursonde gelegt.
Die Fixierung der Katheter, Sonden und Anschlüsse erforderte neben Pflasterstreifen auch perkutane Nähte.
Nach diesen Vorbereitungen war die Wirkung der Narkosemittel weitestgehend abgeklungen, und der eigentliche Versuch konnte beginnen.

Als Ausgangswert wurden 5o ml Blut aus der Arterie entnommen und der ausgeschiedene Urin in einem Stundenurimeter gesammelt.
Anschließend erfolgte die erste Messung des Herzzeitvolumens und der übrigen Kreislaufwerte, wobei der mittlere Wert aus drei bis fünf Messungen in einminütigem Abstand als Ausgangswert angenommen wurde.

Daraufhin begann die Entblutung der Miniaturschweine aus der Arterie in Blutkonservenflaschen mit ACD - Stabilisator ^{x1} bis zu einem Herzzeitvolumen von 5o % des Ausgangswertes. Notwendig werdende Korrekturen konnten durch weiteres Entbluten oder durch venöse Retransfusion ausgeführt werden.
Nach ca. 3o Minuten war der angestrebte Wert erreicht, und die Laborproben konnten abgenommen und die Herz - Kreislaufwerte gemessen werden.

X1 Fa. Biotest

In der anschließenden Schockphase wurden die Tiere beobachtet und halbstündlich alle Werte gemessen und registriert und Laborproben genommen bis zum Eintritt des Todes.

Kurz vor dem Sistieren des Kreislaufs erfolgte die einseitige extraperitoneale Nephrektomie.

Zeitpunkte der Blutentnahmen

1. Ausgangswerte
2. Werte nach Entblutung
3. Werte nach 3o min. bestehendem Schock
4. Werte präfinal im Schock

Zeitpunkte der Herz - Kreislauf - Messungen

1. Ausgangswerte
2. Werte nach Entblutung
3. Werte nach 3o min. bestehendem Schock
4. Werte nach 6o min. bestehendem Schock
5. Werte präfinal im Schock

Liste der Abkürzungen und deren Maßeinheiten

H Z V	Herzzeitvolumen	ml/min
H F	Herzfrequenz	Schläge/min
M A D	mittlerer arterieller Druck	mm Hg
M P D	mittlerer Pulmonalarterien Druck	mm Hg
S V	Schlagvolumen	ml
R	gesamter peripherer Widerstand	dyn. sec. cm^{-5}
H b	Hämoglobin	g %
H k	Hämatokrit	%
$S O_2$	Sauerstoffsättigung arteriell	%
$p O_2$	Sauerstoffpartialdruck arteriell	mm Hg
$p CO_2$	Kohlendioxidpartialdruck arteriell	mm Hg
p H	Wasserstoffionenkonzentration	pH-Wert
St. Bic.	Standardbicarbonat	mmol/l
B E	Basenüberschuß	mmol/l
N a	Serumnatrium	mmol/l
K	Serumkalium	mmol/l
C l	Serumchlor	mmol/l
Lakt.	Serumlaktat	mmol/l

Geräte

Die Herzfrequenz registrierte ein QRS - Meter [x1] mit präcordialen Nadelelektroden, über die gleichen Elektroden wurde auch ein Elektrokardiogramm [x2] abgeleitet.

Die Drucke in der Aorta und der Arteria pulmonalis nahmen Druckmeßköpfe [x3] auf, und ein elektrisch gedämptes Druckmeßgerät [x2] zeigte sie an; diese Werte und das EKG konnten auch von einem Vierkanalschreiber [x2] aufgezeichnet werden.
Das Herzzeitvolumen wurde nach der von SCHORER (24) angegebenen Thermoinjektionsmethode mit direkt anzeigendem Rechengerät bestimmt. Nach Injektion von 5 ml einer eiskalten Lösung über einen Katheter in den rechten Vorhof registrierte die im Aortenbogen liegende Thermistorsonde[x4] die Bluttemperaturänderung in Form einer Temperaturverdünnungskurve auf einem XY - Schreiber [x2], und das HZV - Meßgerät [x5] nach SLAMA und PIIPER (28) errechnete das Herzminutenvolumen; die aufgezeichneten Kurven dienten der Kontrolle der Direktanzeige.
Die Berechnung des Schlagvolumens und des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes erfolgte aus den Meßwerten.

[x1] Fa. Erbe, [x2] Fa. Hellige, [x3] Fa. Statham (SP37),
[x4] Fa. Standard Electric Lorenz (Typ U 23 US), [x5] Fa. Fischer

Laborbestimmungen

Das für die Laboruntersuchungen bestimmte Blut wurde sofort nach der Entnahme für die Hämoglobin - und Hämatokritbestimmungen in EDTA - Röhrchen gefüllt, für die Elektrolyt - und Laktatbestimmung zentrifugiert und eingefroren, für die Blutgasanalyse und den Säure - Basen - Status in Eiswasser gekühlt aufbewahrt und am Versuchstag aufgearbeitet.

Der Hämoglobingehalt des Blutes wurde als Cyanmethämoglobin nach der photometrischen Methode bestimmt, der Hämatokrit in heparinisierten Kapillaren mit einer Hämatokritzentrifuge und einem speziellen Ablesegerät. [x1]

Die quantitative Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium erfolgte flammenphotometrisch, des Chlors potentiometrisch mit einer Silberchlorid - Elektrode, des Laktats photometrisch in UV-Licht über den Umsatz von NAD zu $NADH_2$ bei der Oxydation von Laktat zu Pyruvat (Methode nach HOHORST). [x1]

Die arterielle O_2 - Sättigung wurde sofort nach der Abnahme mit einem Oxymeter [x2] gemessen, die Blutgasanalyse erfolgte mit dem AVL - Gascheck (System K. HARNONCOURT) , die Berechnung des Säure - Basen - Status mit Hilfe des Nomogramms nach HEISSLER - SCHORER mit temperaturkorrigierten Werten.

[x1] Herrn Prof. Heller und seinen Mitarbeiterinnen des Labors der Chirurgischen Universitätsklinik sei Dank.

[x2] Fa. American Optical

Statistik

Die Meßergebnisse der verschiedenen untersuchten Paramter wurden im Vergleich zu den Ausgangswerten für die einzelnen Versuchsphasen bestimmt und gegeneinander verglichen und folgende Werte berechnet:

Mittelwerte $\bar{x}$ und deren Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$.
Die Signifikanzprüfung erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon - Tests für Paare, das Signifikanzniveau lag bei 5 % $p \leq 0{,}05$ (signifikant = +) und bei 1 % $p \leq 0{,}01$ (hochsignifikant = ++).

Herrn G. Schubring vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen sei Dank.

Ergebnisse

Allgemeines Verhalten

Die Vorbereitungszeit bis zum Entblutungsbeginn lag bei durchschnittlich 15o Minuten, zu diesem Zeitpunkt war die Wirkung der Prämedikation und der gelegentlichen intravenös verabreichten Narkotika (bei drei Tieren Rohypnol^{R}, bei drei Tieren Thalamonal^{R}, bei vier Tieren Ketanest^{R}, bei einem Tier über die Maske Halothane^{R} und ein Gemisch von O_2 und N_2O im Verhältnis 2 zu 3) weitestgehend abgeklungen.
Die Miniaturschweine versuchten sich in dem Gestell zu drehen und die Extremitäten zu bewegen.
Während der Entblutung zeigten alle Tiere starke motorische Unruhe und eine deutliche Hyperventilation, die sich teilweise bis in die Schockphase erstreckte.
Die Entblutung dauerte zwischen neun und 68 Minuten (Mittelwert 29 min.) und war in ihrer Geschwindigkeit durch die Kapazität der Blutkonservenflaschen (5oo ml) und das Lumen des arteriellen Katheters begrenzt.
Die ersten 3o Minuten nach Erreichen des Schockniveaus überlebten zwei Tiere nicht, das eine verstarb nach einem kurzdauernden Atemstillstand trotz Blutretransfusion, das andere erlitt einen irreversiblen Herzstillstand.
Nach einer Stunde des bestehenden Schocks lebten noch sieben Tiere, zwei starben im Kreislaufversagen.
Diese sieben Tiere überlebten bis zu 3,5 Stunden (mittlere Überlebenszeit 1o8 min.) nach der Entblutung, alle Tiere lagen ruhig in dem Holzgestell und hyperventilierten.
Ein Miniaturschwein wurde nach zwei Stunden noch einmal auf das halbe Ausgangsherzzeitvolumen entblutet.
Agonal trat bei fast allen Tieren Schnappatmung auf, die Haut und die Schnauze waren kühl und blaß, aber weder cyanotisch noch schweißig. In dieser Phase wurde die einseitige, extraperitoneale Nephrektomie durchgeführt.

Urinausscheidung

Die Urinausscheidung der zehn weiblichen Miniaturschweine - der kastrierte Eber konnte nicht katheterisiert werden - betrug in der Vorbereitungszeit durchschnittlich 8o ml/h bei einem Infusionsvolumen von ca. 3o ml/h.
Schon während der Entblutung nahm die Ausscheidung deutlich ab - errechnete Stundenmenge 3o ml bei ca. 5o ml Zufuhr.

In der Schockphase erniedrigte sich die stündliche Urinmenge auf durchschnittlich 18 ml, drei Tiere waren nach einer Stunde anurisch, die Nieren der übrigen stellten ca. zwei Stunden nach Entblutungsbeginn die Ausscheidung ein.

Körpertemperatur

Die Rektaltemperatur von durchschnittlich 37,o °C änderte sich während der Vorbereitungszeit nicht, nach der Entblutungsphase lag sie um ca. o,25 °C höher auf Grund der starken motorischen Unruhe der Tiere und war am Versuchsende fast auf den Ausgangswert wieder abgesunken (37,1 °C).

Herzzeitvolumen

Das Ausgangsherzzeitvolumen von 2,92 l/min wurde auf durchschnittlich 1,32 l/min (= 45 % des Ausgangswertes) gesenkt und mit acht bis 16 Messungen kontrolliert. Die Entblutung dauerte zwischen neun und 68 Minuten (Mittelwert 29 min) bei einem Blutverlust - einschließlich der Laborproben - von ca. 92o ml, in Relation zum Körpergewicht der Tiere durchschnittlich 29,7 ml/kg KG.
In der ersten halben Stunde der Schockphase stieg das Herzzeitvolumen um 3 % auf 1,39 l/min durch autoregulatorische Mechanismen an. Nach einer Stunde betrug das Minutenvolumen 1,33 l. Präfinal sank das Herzzeitvolumen auf ein Drittel des Ausgangswertes (o,92 l/min).

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (Ausgangswert 118 /min) stieg während der Entblutung signifikant auf 134 Schläge pro Minute und erreichte über 143/min nach 3o Minuten Schock und 146/min nach 6o Minuten Schock präfinal den Wert von 147 Schlägen pro Minute.

Mittlerer arterieller Druck

Erwartungsgemäß sank der mittlere arterielle Druck von 1o3 mm Hg auf 44 mm Hg (43 % des Ausgangswertes) nach der Entblutung, um nach kurzfristiger Steigerung in der ersten Schockphase auf 47 und 45 mm Hg präfinal auf 37 mm Hg (36 % des Ausgangswertes) abzusinken.

Mittlerer Pulmonalarteriendruck

Der mittlere Pulmonalarteriendruck zeigte über den Versuchsablauf die gleiche Tendenz. Von einem mittleren Wert von 15 mm Hg ausgehend betrug er nach der Entblutung 7,3 mm Hg (48 % des Ausgangswertes). In der Schockphase erfolgte eine leichte Anhebung auf 9,1 bzw. 8,8 mm Hg durch die Autoregulation, um präfinal wieder auf 7,4 mm Hg abzufallen.

Herzschlagvolumen

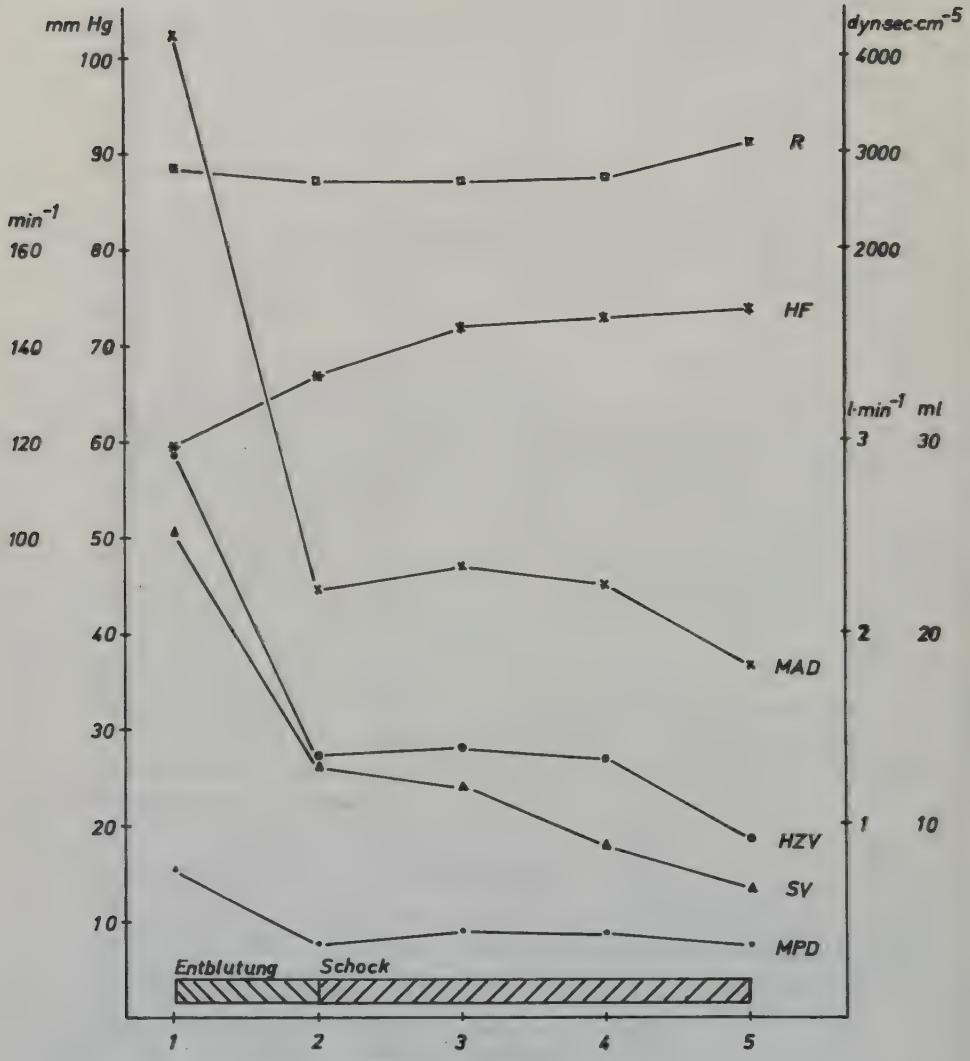
Das Schlagvolumen (25,4 ml) sank hochsignifikant nach der Entblutung auf 1o,3 ml, nach einer Stunde Schockdauer auf 9,3 ml, um präfinal einen Wert von 6,7 ml (26 % des Ausgangswertes) zu erreichen.

Gesamter peripherer Kreislaufwiderstand

Der gesamte periphere Kreislaufwiderstand (2835 dyn.sec.cm^{-5}) zeigte nach der Entblutung und in der frühen Schockphase keine nennenswerte Änderung, präfinal erhöhte er sich um 1o % auf 311o dyn.sec.cm^{-5}.

		1	2	3	4	5
H Z V	$\bar{x}$	2.92	1.32	1.39	1.33	o.92
	$s_{\bar{x}}$	o.51	o.24	o.15	o.18	o.19
	n	11	11	8	7	8
	% A.W.		45	48	46	32
	p		++	++	++	++
H F	$\bar{x}$	117.8	133.6	143.3	146.4	147.3
	$s_{\bar{x}}$	24.4	3o.8	34.1	29.2	3o.9
	n	11	11	8	7	8
	% A.W.		113	122	124	125
	p		+	o	+	+
M A D	$\bar{x}$	1o2.6	44.2	47.1	45.o	36.6
	$s_{\bar{x}}$	2o.2	1o.3	7.1	6.3	14.o
	n	11	11	8	7	8
	% A.W.		43	46	44	36
	p		++	++	++	++
M P D	$\bar{x}$	15.3	7.3	9.1	8.8	7.4
	$s_{\bar{x}}$	3.9	3.o	3.8	4.4	5.2
	n	11	11	8	7	8
	% A.W.		48	59	58	48
	p		++	++	+	++
S V	$\bar{x}$	25.4	1o.3	1o.2	9.3	6.7
	$s_{\bar{x}}$	5.3	2.8	2.3	1.6	2.7
	n	11	11	8	7	8
	% A.W.		41	4o	37	26
	p		++	++	++	++
R	$\bar{x}$	2835	2715	2722	2747	311o
	$s_{\bar{x}}$	517	667	481	5o4	796
	n	11	11	8	7	8
	% A.W.		96	96	97	11o
	p		o	o	o	o
		Ausgangs-werte	nach Ent-blutung	nach 3o' Schock	nach 6o' Schock	präfinal im Schock

Tabelle 3 Herz - Kreislaufwerte
Schockmodell Göttinger Miniaturschwein



Schockmodell Göttinger Miniaturschwein

Abb. 1

Hämoglobin und Hämatokrit

Der Hämoglobingehalt (12,3 g %) und der Hämatokrit (38,3 %) sanken während der Entblutung - entsprechend dem durchschnittlichen Blutverlust von 92o ml - hochsignifikant auf Werte von 1o,2 g % und 31,1 %.

Serumelektrolyte

Die Serumelektrolyte Natrium und Chlor zeigten während des Versuchsablaufes keine signifikanten Änderungen (Natrium Ausgangswert 14o,6 mmol/l - präfinal 14o,9 mmol/l; Chlor 99,7 mmol/l - 1oo,1 mmol/l), während der Serumkaliumwert (3,98 mmol/l) nach der Entblutung um 32 % hochsignifikant auf 5,26 mmol/l anstieg und präfinal 6,o2 mmol/l (15o % des Ausgangswertes) betrug.

Laktat

Der Laktatspiegel im Serum (2,74 mmol/l) stieg nach der Entblutung signifikant um 95 % auf 5,34 mmol/l und behielt während der halbstündigen Schockphase seinen Wert, um präfinal den fast dreifachen Ausgangswert von 7,63 mmol/l zu erreichen.

		1	2	3	4
Hb	$\bar{x}$	12.3	1o.5	1o.8	1o.2
	$s_{\bar{x}}$	1.6	1.5	1.6	1.3
	n	11	9	6	11
	% A.W.		85	88	83
	p		++	o	++
Hk	$\bar{x}$	38.3	32.3	34.o	31.1
	$s_{\bar{x}}$	4.9	3.8	4.7	4.4
	n	11	9	6	11
	% A.W.		84	89	81
	p		++	o	++
Na	$\bar{x}$	14o.6	139.8	137.6	14o.9
	$s_{\bar{x}}$	7.2	3.9	6.7	5.9
	n	11	9	7	11
	% A.W.		99	98	1oo
	p		++	o	o
K	$\bar{x}$	3.98	5.26	4.53	6.o2
	$s_{\bar{x}}$	o.44	1.25	o.58	1.33
	n	11	9	7	11
	% A.W.		132	111	151
	p		+	o	++
Cl	$\bar{x}$	99.7	1oo.1	1oo.4	1oo.1
	$s_{\bar{x}}$	4.1	2.1	2.5	2.7
	n	11	9	7	11
	% A.W.		1oo	1o1	1oo
	p		o	o	o
Laktat	$\bar{x}$	2.74	5.34	5.42	7.63
	$s_{\bar{x}}$	1.26	2.63	2.o6	2.51
	n	11	7	6	9
	% A.W.		195	198	279
	p		+	+	++
		Ausgangs-werte	nach Ent-blutung	nach 3o' Schock	präfinal im Schock

Tabelle 4 Laborwerte
Schockmodell Göttinger Miniaturschwein

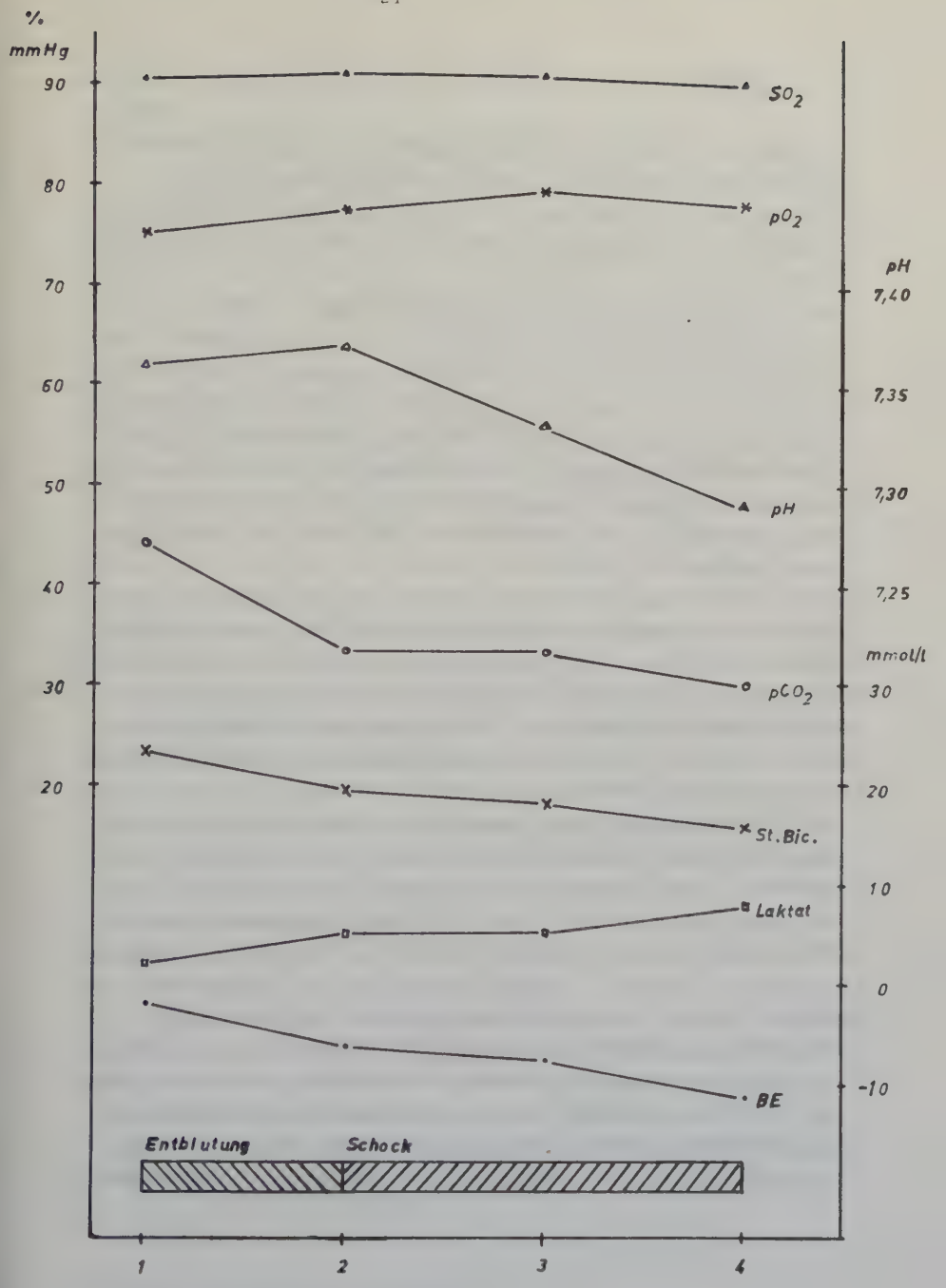
Blutgasanalyse und Säure - Basen - Status

Die Blutgasanalyse und der Säure-Basen-Status zeigten in der Ausgangssituation eine leichte respiratorische Azidose, die auf die Rückenlage der Tiere zurückgeführt werden kann, mit den Werten SO_2 9o,7%, pO_2 75,1 mm Hg, pCO_2 44,1 mm Hg, pH 7,36, St.Bic. 23,3 mmol/l, BE - 1,7 mmol/l.

Während der Entblutung hyperventilierten die Tiere mit entsprechender Änderung der Blutgasanalyse - hochsignifikant für p CO_2 33,4 mm Hg - und mit signifikanter Änderung im Sinne einer metabolischen Azidose - BE - 5,8 mmol/l.
Nach einer halben Stunde Schockdauer zeigten sich keine signifikanten Änderungen zu den Vorbefunden SO_2 91,8 %, p O_2 78,9 mm Hg, p CO_2 33,2 mmHG, p H 7,33, St.Bic. 18,2 mmol/l, BE -7,3 mmol/l.
Bei den präfinalen Blutgasanalysen und Säure - Basenbestimmungen verstärkten sich die pathologischen Vorbefunde, und es fiel zum Teil eine-sowohl für den Ausgangswert als auch für den Wert der halbstündigen Schockphase-signifikante wie auch hochsignifikante Änderung der Werte im Sinne einer starken metabolischen Azidose mit dem Versuch einer respiratorischen Kompensation auf SO_2 9o,2 %, p O_2 76,o mm Hg, p CO_2 29,8 mm Hg, p H 7,29, St.Bic. 15,4 mmol/l und BE -11,2 mmol/l.

		1	2	3	4
SO_2	$\bar{x}$	9o.7	92.1	91.8	9o.2
	$s_{\bar{x}}$	5.2	3.6	4.6	4.6
	n	11	9	7	11
	% A.W.		1o2	1o1	1o1
	p		o	o	o
pO_2	$\bar{x}$	75.1	77.5	78.9	76.o
	$s_{\bar{x}}$	12.o	13.6	16.4	13.4
	n	11	9	7	11
	% A.W.		1o3	1o5	1o1
	p		o	o	o
pCO_2	$\bar{x}$	44.1	33.4	33.2	29.8
	$s_{\bar{x}}$	7.1	6.5	5.7	7.8
	n	11	9	7	11
	% A.W.		76	75	68
	p		++	++	++
p H	$\bar{x}$	7.36	7.37	7.33	7.29
	$s_{\bar{x}}$	o.o7	o.o4	o.o8	o.1o
	n	11	9	7	11
	% A.W.		1oo	99	99
	p		o	o	o
St. Bic.	$\bar{x}$	23.3	19.3	18.2	15.4
	$s_{\bar{x}}$	3.4	3.1	4.5	4.5
	n	11	9	7	11
	% A.W.		83	78	66
	p		o	+	++
B E	$\bar{x}$	-1.7	-5.8	-7.3	-11.2
	$s_{\bar{x}}$	3.7	3.5	4.5	5.8
	n	11	9	7	11
	% A.W.		341	429	659
	p		o	+	++
		Ausgangs-werte	nach Ent-blutung	nach 3o' Schock	präfinal im Schock

Tabelle 5 Blutgasanlayse und Säure - Basenhaushalt Schockmodell Göttinger Miniaturschwein



Schockmodell Göttinger Miniaturschwein

Abb. 2

Diskussion

Die Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks ist weitgehend sowohl für den Menschen (2,27) als auch für die meisten Laboratoriumstiere - Hund und Katze (33), Nager (1o), Schwein (6) - experimentell erforscht und kann als gesichert gelten.
Das Göttinger Miniaturschwein (11) und ähnliche Kreuzungen (14) werden seit ihrer Züchtung in den sechziger Jahren in vielseitigen klinischen Experimenten eingesetzt, zum Beispiel bei der Narkotikatestung (4,25), bei Hormonuntersuchungen (7), in der Ernährungsphysiologie (14), bei elektrokardiographischen Untersuchungen (5), bei der Untersuchung der Entstehung von Stressläsionen am Magen (21,25), in der Arteriosklerose-forschung (8), bei der Prüfung von Plasmaexpandern und Blutersatzstoffen (1,13,19,29).
Die Untersuchungen im hämorrhagischen Schock sind für dieses Modell bisher nur soweit durchgeführt worden, wie es das jeweilige Experiment zum Erhalt von Ausgangs- oder Bezugswerten verlangte, zum Beispiel Nebennierenhormon-, Insulin- und Glukosespiegelbestimmungen (7,9), Kreislaufuntersuchungen, Blutgasanalysen und Säure-Basenstatusbestimmungen und Nierenfunktionsprüfungen(2o,32).
In der vorliegenden Arbeit wurde eine Standardisierung des hämorrhagischen Schocks beim Göttinger Miniaturschwein unter annähernd physiologischen Bedingungen versucht.
Die Tiere waren nach anfänglicher Spontanatmungsnarkose bei Entblutungsbeginn weitestgehend wach und lagen auf dem Rücken. Der Pawlow - Stand (7) konnte wegen der Lage der Gefäßkatheter und der fehlenden Narkose nicht gewählt werden.
Die Entblutung nach errechnetem Blutvolumen (18) oder auf einen mittleren arteriellen Druck für eine bestimmte Zeit (9,21) gibt keine ausreichende Sicherheit, daß ein irreversibles Schockstadium erreicht ist (lange und hohe Überlebensrate s. Tab. 2). Die Entblutungsgeschwindigkeit hat - wie CARREY (7)

zeigte - keinen signifikanten Einfluß auf das Herzzeitvolumen.
Das Herzzeitvolumen ist nach SHOEMAKER (26) der zentrale Faktor des Schockgeschehens, insbesondere des hämorrhagischen Schocks ohne Trauma.
Die Reduktion des Herzzeitvolumens auf ca. 5o% des Ausgangswertes (MESSMER) bedeutete also nicht nur eine Irreversibilität des Schocks (Überlebenszeit durchschnittlich 1o8 min. ohne Therapie), sie war auch einfach (acht bis 16 Herzzeitvolumenmessungen) und anhaltend (ein Tier mußte ein zweites Mal entblutet werden) zu realisieren, bei einer durchschnittlichen Entblutungsdauer von 29 Minuten.

Zur Beurteilung des venösen Blutvolumens, des Rückflusses zum Herzen und der linksventrikulären Leistung wurde der Pulmonalarteriendruck registriert (3o), der entsprechend der starken Hypovolämie hochsignifikant abfiel.
Mit der Senkung des Herzzeitvolumens zeigte sich erwartungsgemäß eine hochsignifikante ($p < o,ool$) Abnahme des Schlagvolumens, des mittleren arteriellen Drucks, des Pulmonalarteriendrucks bei nur geringfügiger Erniedrigung des gesamten peripheren Kreislaufwiderstands (-4 %) und signifikantem ($p=o,o26$) Herzfrequenzanstieg (+13%).
Das Miniaturschwein hat ebenso wie das Landrasseschwein nach BOHN und HENNER schon in Ruhe einen ungünstigeren Diastolen - Systolen - Quotienten (o,91) als der Mensch (1,42), was bei einer Tachycardie zu einer Herzinsuffizienz führt. Eine Herzfrequenzsteigerung von weniger als 4o % hat nachgewiesenermaßen (5) jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die Kreislaufleistung.
Die im Schockbeginn bekannten sympathischen Regulationsmechanismen führten nach 3o Minuten zu einer geringfügigen Anhebung der Blutdruckwerte und hielten die Kreislauffunktion geringgradig aufrecht (s. Abb. 2 und Tab. 3). Die Urinausscheidung betrug noch 18 ml/h, und speziell die folgenden Laborwerte zeigten ein auffälliges Plateau: Laktat, p CO_2, Stand.Bic. (s. Abb. 2 und Tab. 4 u. 5).

Nach durchschnittlich weiteren 8o Minuten (1o8 min. nach Erreichen des Schockniveaus) kam es bei den Tieren zu einem letalen Abfall aller Kreislaufwerte und zum Sistieren der Urinausscheidung bei nur unbedeutenden und letztlich unzureichenden Kompensationsversuchen (geringfügige Steigerung der Herzfrequenz, leichte Erhöhung des gesamten peripheren Widerstands).

Die Blutgasanalyse und der Säure-Basen-Status zeigten bei Versuchsbeginn eine leicht erhöhte CO_2-Spannung (p CO_2 44,1 mm Hg) und eine leichte respiratorische Azidose (BE -1,7 mmol/l) im arteriellen Blut, die wahrscheinlich auf die relative Hypoventilation in Rückenlage zurückzuführen sind, da andere Untersucher sonst ähnliche Werte bei Miniaturschweinen fanden (23,32). Im Verlauf der Versuche kam es zu einer ausgeprägten Hyperventilation, mit der der Organismus die schockbedingte metabolische Azidose (Laktatazidose) zu kompensieren versuchte (27).

Die Sauerstoffaufnahme und O_2-Sättigung blieben von dem Blutverlust erwartungsgemäß unbeeinflußt, waren immer ausreichend und wiesen keine Unterschiede zu anderen Untersuchungen (1,29,32) auf. Die Serumelektrolytbestimmungen zeigten im Versuchsablauf für die Natrium- und Chlorionenkonzentrationen keine signifikanten Änderungen, auch nicht zu anderen Untersuchungen (1,32).

Das Serumkalium (Ausgangswert 3,98 mmol/l) war nach der Entblutung signifikant (p=o,o28) auf 5,26 mmol/l erhöht (Azidosefolge), in der 3o minütigen Schockphase sank es auf 4,43 mmol/l als Zeichen der relativen Kompensation, um präfinal auf extreme Werte 6,o2 mmol/l (+ 51 % des Ausgangswertes) anzusteigen. Dieser Wert entspricht den bekannten Befunden bei bestehender Azidose (12) und hatte sein klinisches Korrelat in den präfinal gehäuften Extrasystolen und der geringen Förderleistung des Herzens.

Die beobachtete Anurie und Laktatazidose (Laktat 7,63 mmol/l und BE -11,2 mmol/l) sind als Zeichen der schockbedingten Insuffizienz der Nierenfunktion und des Leberstoffwechsels zu deuten und bestätigen die Irreversibilität des herbeigeführten hämorrhagischen Schocks.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß das Göttinger Miniaturschwein sich sowohl auf Grund seines physiologischen Verhaltens als auch in untersuchungstechnischer Hinsicht gut als Laboratoriumstier für Untersuchungen des Kreislaufs, speziell des hämorrhagischen Schocks, eignet.
Die Reduktion des Herzzeitvolumens auf ca. 5o % des Ausgangswertes beim wachen Tier zeigt bei den untersuchten Kreislaufwerten - außer dem gesamten peripheren Gefäßwiderstand - signifikante, zum Teil auch hochsignifikante Änderungen entsprechend der Schocksituation.
In der folgenden 6o minütigen Schockphase bleiben alle Werte nahezu auf dem zuvor erreichten Niveau. Regulatorische Mechanismen können, wie auch die Laboruntersuchungen - insbesondere der Säurebasenstatus und die Blutgasanalyse zeigen - keine ausreichende Kompensation des Schocks herbeiführen, so daß es ohne eine gezielte Therapie in der ersten halben Stunde des manifesten Schocks - Volumensubstitution, Azidoseausgleich und optimale Ventilation bzw. Gewebsoxygenierung - in weniger als zwei Stunden zum Exitus kommt.

Literaturverzeichnis

1. ADERHOLD,B.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Dosis beim normalen und einseitig nephrektomierten Zwergschwein Inaug.Diss. Tübingen (1976)

2. AHNEFELD,F.W.,W.ALLGÖWER: Der Schock Dtsch.med.Wschr. 87, 425 (1962)

3. BECKER,M.,R.REGLINGER: Die vergleichende Betrachtung der Vitalfunktionen nach Neuroleptika- und Narkosemittelapplikation beim Schwein Berl.-Münch.tierärztl.Wschr. 87, 165-17o (1974)

4. BERGER,M.,H.SCHACHINGER: Über den Einsatz von Ketanest bei Göttinger Miniaturschweinen Inaug.Diss. Göttingen (1975)

5. BOHN,F.K.,S.HENNER: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Miniaturschweinen Z.ges.exp.Med. 145, 356-358 (1968)

6. BUSTOD,L.K.,R.O.McCLELLEN: Swine in Biomedical Research Frayn Printing Co., Seattle, Washington (1969)

7. CAREY,L.C.,R.CURTIN,J.D.SAPIRA: Influence of Hemmorrhage on Adrenal Secretion, Blood Glucose and Serum Insulin in the Awake Pig Ann.Surg. 183, 185-192 (1976)

8. DAHME,E.: Das Schwein, ein Versuchstier für die experimentelle Arteriosklroseforschung
Z.ges.exp.Med. 145, 3o5-311 (1968)

9. FREDLUND,P.E.,B.KALLUN,N.NAGASUE,T.OLIN,S.BENGMARK: Release of Acid Hydrolases in Hemorrhagic Shock after Pretreatment with Hydrocortisone in the Pig
Am.J.Surg. 128, 324-33o (1974)

1o. FINE,J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks
Schock Pathogenese und Therapie, Springer (1962)

11. GEORGIEVA,R.,T.KOCH,S.GEORGIEV: Die Zucht des Göttinger Miniaturschweines und seine biologisch-medizinischen Aspekte
Arch.exper.Vet.med. 27, 481-49o (1972)

12. HUCKABEE,W.E.: Lactate acidosis
Am.J.Med. 3o, 84o (1961)

13. JUNG,C.: Die Kreislaufwirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung beim normovolämischen Zwergschwein
Inaug.Diss. Tübingen (1973)

14. KAEMMERER,K.: Grundlagenuntersuchung an Zwergschweinen
Zschr.Versuchstierk. 3, 157-171 (1964)

15. KIVILAAKSO,E.,T.V.KALIMA,M.LEMPINEN: Role of Pyloric Reflux in Experimental Stress Ulceration during Haemorrhagic Shock
Eur.surg.Res. 7, 129-135 (1975)

16. KONOLD,P.,C.-P.SCHRADER,G.KIENINGER,G.OTTEN,E.REBHOLZ: Blasenkatheter bei weiblichen Zwergschweinen
Res.exp.Med. 157, 16o-163 (1972)

17. MARSHALL,M.,H.LYDTIN,W.KRAWIETZ,G.SCHUCKERT,R.LOHMÖLLER, N.ZÖLLNER: Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniaturschwein
Zbl.Vet.Med. 157, 3oo-316 (1972)

18. MESSMER,K.: Die Bedeutung des Intestinums beim Schock
Änästhesist. 17, 386-391 (1967)

19. MILLING,E.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion vom Zwergschwein
Inaug.Diss. Tübingen (1973)

2o. NOBLE,W.H.: Early Changes in Lung Water after Haemorrhagic Shock in Pigs and Dogs
Canad.Anaesth.Soc.J. 22, 39-49 (1975)

21. NORTON,L.,P.NOLAN,J.E.SALES,B.EISEMAN: A Swine Stress Ulcer Model
Ann.Surg. 176, 133-138 (1972)

22. REETZ,I.: Zur Neuroleptanalgesie beim Schwein. Klinische Untersuchungen mit der Kombination Azaperon-Metomidat
Inaug.Diss. Hannover (197o)

23. ROHLEDER,R.: Untersuchungen über das Verhalten der Herzschlag- und Atemfrequenz, der Rektaltemperatur der Blutgase, des pH-Wertes sowie der Glucose-Laktat- und Pyrovatkonzentrationen bei Göttinger Miniaturschweinen nach der Applikation von Methitural und Azaperon-Metomidat
Inaug.Diss. Berlin (1976)

24. SCHORER,R.: Technik der Thermoinjektionsmethode mit Direktanzeige zur Bestimmung des Herzzeitvolumens
Z.prakt.Anaesth. 2, 28-4o (1967)

25. SEUFERT,R.M.,Ch.HOTTENROTT,L.v.GERSTENBERGK: Der Einfluß der trunculären Vagotomie auf Entstehung und Abheilung von Stressläsionen des Schweinemagens
Res.exp.Med. 169, 133-143 (1976)

26. SHOEMAKER,W.C.: Verlaufsbeobachtungen des kardiorespiratorischen Systems und Blutvolumens bei verschiedenen Schockformen
Schock, Stoffwechselveränderung und Therapie
Schattauer (197o)

27. SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie
Thieme 593-612 (1973)

28. SLAMA,H.,J.PIIPER: Direktanzeigendes Rechengerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermodilutionsmethode
Z.Kreisl.Forsch. 53, 322-328 (1964)

29. STAEHLER,H.-D.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hämoglobinelimination und zur Belastbarkeit der Nieren mit stromafreier Hämoglobinlösung
Inaug.Diss. Tübingen (1977)

3o. SWAN,H.J.C.,W.GANZ,H.MARCUS,G.DIAMAND,D.CHONETTE: Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Ballon-Tipped Catheter
New Engl.J.Med. 283, 447 (197o)

31. SYMOENS,J.,J.van GESTEL: Klinische Prüfung des Kombinations-Anästhetikums Azaperon-Metomidat beim Schwein
Tierärztl.Umsch. 28, 562-566 (1973)

32. UNSELD,J.H.: Blutersatz durch stromafreie Hämoglobinlösung
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.85
Springer (1974)

33. WIGGERS,C.J.: Physiology of Shock
Commonwealth Fund, New York (195o)

Lebenslauf

Am 17.4.1946	wurde ich, Michael Wolfgang Max Schulze, als erstes von zwei Kindern des Dr.med. Hellmut Schulze und seiner Ehefrau Josefine, geb. Gierse, in Bielstein/Rhld. geboren.
1952 - 1956	Grundschulbesuch in Oberdollendorf/Rh. und Köln
25.2.1966	Abitur am Staatl. Dreikönigs - Gymnasium in Köln
1966 - 197o	Studium der Medizin an der Albertus - Magnus Universität zu Köln
197o - 1971	Fortsetzung des Medizin - Studiums an der Albert-Ludwigs - Universität in Freiburg
1971 - 1972	Fortsetzung des Medizin - Studiums an der Albertus-Magnus Universität zu Köln
23.11.1972	Medizinisches Staatsexamen in Köln
1.12.1972 bis 31.12.1973	Medizinalassistentenzeit am Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln (Innere); Städt.Krankenhaus, Lörrach (Chirurgie); Evangl.Krankenhaus Köln (Geburtshilfe und Gynäkologie)
1.1.1974 bis 31.3.1974	Assistenzarzt am Evangl.Krankenhaus Köln Weyertal
seit 1.4.1974	Wissenschaftlicher Angestellter am Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin der Universität Tübingen
26.4.1978	Facharztanerkennung als Anaesthesist durch die Bezirksärztekammer Südwürttemberg
seit 3.6.1977	mit der Ärztin Doris Seuffer verheiratet